

PEMDIA[®]
(pemetrexede)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
25 mg/mL



PEMDIA®
Pemetrexede

Suspensão Injetável
25 mg/mL

APRESENTAÇÕES

PEMDIA® é apresentado na forma concentrada para solução injetável 25 mg/mL, em frasco-ampola de vidro transparente, contendo pemetrexede 100 mg e 500 mg, de acordo com a apresentação.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 4 mL contém:
pemetrexede..... 100 mg

Excipientes: trometamol, ácido cítrico, levometionina, água para injetáveis.

Cada frasco-ampola de 20 mL contém:
pemetrexede.....500 mg

Excipientes: trometamol, ácido cítrico, levometionina, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PEMDIA®, em combinação com a cisplatina, é indicado para o tratamento de pacientes com mesotelioma pleural maligno irresssecável ou não passível de cirurgia curativa.

PEMDIA®, em combinação com cisplatina, como quimioterapia inicial, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

PEMDIA®, como agente isolado, é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina.

PEMDIA®, como agente isolado, após quimioterapia prévia, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

PEMDIA®, em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mesotelioma pleural maligno

EMPHACIS, um estudo multicêntrico, randomizado, único-cego de fase 3 de pemetrexede mais cisplatina *versus* cisplatina em pacientes com mesotelioma pleural maligno, que não haviam recebido quimioterapia prévia e não eram elegíveis para cirurgia, demonstrou que os pacientes tratados com pemetrexede e cisplatina tiveram uma vantagem de sobrevida média clinicamente significativa de 2,8 meses em relação aos pacientes que receberam cisplatina sozinho.

Durante o estudo, a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 em baixas doses foi introduzida na terapia dos pacientes para reduzir a toxicidade. A análise primária deste estudo foi realizada na população de todos os pacientes designados aleatoriamente para um braço de tratamento que recebeu o medicamento do estudo (randomizado e tratado). Uma análise de subgrupo foi realizada em pacientes que receberam suplementação de ácido fólico e vitamina B12 durante todo o curso da terapia do estudo (totalmente suplementado). Os resultados dessas análises de eficácia estão resumidos na tabela 1 abaixo:

Tabela 1: Eficácia de pemetrexede mais cisplatina vs. cisplatina em mesotelioma pleural maligno

Parâmetro de eficácia	Pacientes Randomizados e Tratados		Pacientes Suplementados durante todo o tratamento	
	Pemetrexede/ cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetrexede/ cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)

Sobrevida global mediana (meses) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Valor <i>p</i> do Log Rank *	0,020		0,051	
Tempo médio para a progressão do tumor (meses) (IC 95%)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Valor <i>p</i> do Log Rank *	0,001		0,008	
Tempo para falha do tratamento (meses) (IC 95%)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Valor <i>p</i> do Log Rank *	0,001		0,001	
Taxa de resposta geral ** (IC 95%)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Valor <i>p</i> exato de Fisher *	< 0,001		< 0,001	

Abreviatura: CI = intervalo de confiança

* valor *p* refere-se à comparação entre os braços.

** No braço com pemetrexede/cisplatina, randomizado e tratado (N = 225) e totalmente suplementado (N = 167)

Uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas clinicamente relevantes (dor e dispneia) associados ao mesotelioma pleural maligno no braço com pemetrexede/cisplatina (218 pacientes) versus o braço com cisplatina sozinho (212 pacientes) foi demonstrada usando a Escala de Sintomas de Câncer de Pulmão. Diferenças estatisticamente significativas nos testes de função pulmonar também foram observadas. A separação entre os braços de tratamento foi alcançada pela melhora da função pulmonar no braço de pemetrexede/cisplatina e deterioração da função pulmonar ao longo do tempo no braço de controle.

Existem dados limitados em pacientes com mesotelioma pleural maligno tratados apenas com pemetrexede. O pemetrexede na dose de 500 mg / m² foi estudado como agente único em 64 pacientes com mesotelioma pleural maligno que não haviam recebido quimioterapia prévia. A taxa de resposta geral foi de 14,1%.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, tratamento de segunda linha

Um estudo multicêntrico, randomizado e aberto de fase 3 de pemetrexede *versus* docetaxel em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático após quimioterapia anterior mostrou tempos de sobrevivência mediana de 8,3 meses para pacientes tratados com pemetrexede [população com intenção de tratar (ITT), n=283] e 7,9 meses para pacientes tratados com docetaxel (ITT n=288). A quimioterapia anterior não incluía pemetrexede. Uma análise do impacto da histologia do CPNPC no efeito do tratamento na sobrevivência global (SG) foi a favor de pemetrexede para histologia de células não escamosas (n=399, 9,3 *versus* 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95% = 0,61 -1,00, p = 0,047) e a favor de docetaxel para histologia de carcinoma de células escamosas (n=172, 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes para o perfil de segurança de pemetrexede nos subgrupos histológicos.

Dados clínicos limitados de um ensaio controlado randomizado de Fase 3 separado, sugerem que os dados de eficácia (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão) para pemetrexede são semelhantes entre pacientes previamente pré-tratados com docetaxel (n = 41) e pacientes que não receberam tratamento com docetaxel (n = 540) – Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia do pemetrexede vs docetaxel na população CPNPC - ITT

	Pemetrexede	Docetaxel
Tempo de sobrevivência (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC de 95% para mediana	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• IC de 95% para RH	(0,82 - 1,20)	
• Valor de <i>p</i> de não inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevivência livre de progressão (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• HR (IC 95%)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Tempo para falha do tratamento (TTTF - meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (IC 95%)	0,84 (0,71 - 0,997)	

Resposta (n: qualificado para resposta)	(n = 264)	(n = 274)
• Taxa de resposta (%) (IC 95%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Doença estável (%)	45,8	46,4

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; HR = Hazard Ratio (razão de risco); ITT = intenção de tratar; n = tamanho total da população.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, tratamento de primeira linha

Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de Fase 3 de pemetrexede mais cisplatina (PC) *versus* gencitabina mais cisplatina (GC) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático (Estágio IIIb ou IV) que não haviam recebido quimioterapia prévia mostrou que pemetrexede mais cisplatina (ITT, n=862) atingiu seu desfecho primário e mostrou eficácia clínica semelhante à gencitabina mais cisplatina (ITT, n = 863) na sobrevida global (razão de risco ajustada 0,94; IC 95% = 0,84 - 1,05). Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham um status de desempenho ECOG 0 ou 1.

A análise de eficácia primária foi baseada na população ITT. As análises de sensibilidade dos principais parâmetros de eficácia também foram avaliadas na população com protocolo qualificado (PQ). As análises de eficácia usando a população PQ são consistentes com as análises da população ITT e apoiam a não inferioridade de PC *versus* GC.

A sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta geral foram semelhantes entre os braços de tratamento: SLP mediana foi de 4,8 meses para pemetrexede mais cisplatina *versus* 5,1 meses para gencitabina mais cisplatina (razão de risco ajustada 1,04; IC 95% = 0,94 - 1,15) e taxa de resposta geral foi de 30,6% (IC 95% = 27,3 - 33,9) para pemetrexede mais cisplatina *versus* 28,2% (IC 95% = 25,0 - 31,4) para gencitabina mais cisplatina. Os dados de SLP foram parcialmente confirmados por uma revisão independente (400/1725 pacientes foram selecionados aleatoriamente para revisão). A análise do impacto da histologia do CPNPC na sobrevida global demonstrou diferenças clinicamente relevantes na sobrevida de acordo com a histologia, vide tabela 3 abaixo.

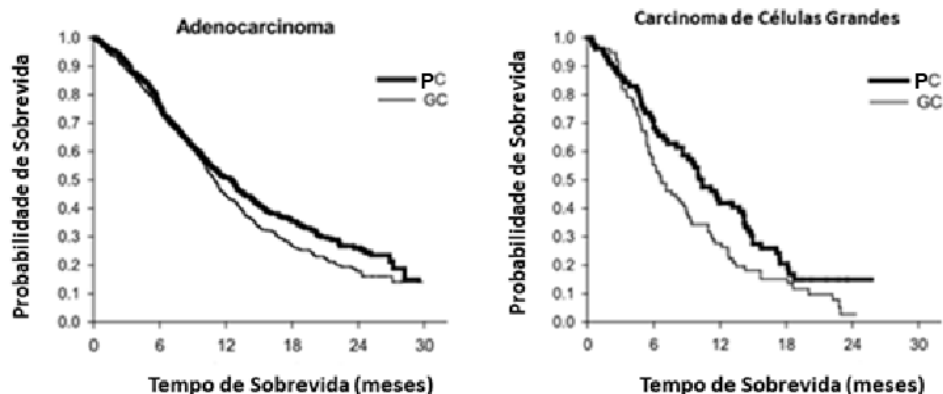
Tabela 3: Eficácia de pemetrexede + cisplatina vs. gencitabina + cisplatina no câncer de pulmão de células não pequenas de primeira linha - população ITT e subgrupos histológicos.

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevida global mediana em meses (IC 95%)				Razão de risco ajustada (HR) (IC 95%)	Valor p de superioridade
	Pemetrexede + cisplatina		Gencitabina + cisplatina			
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05) (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Célula grande (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Outros (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Célula escamosa (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; N = tamanho total da população.

^a Estatisticamente significativo para não inferioridade, com todo o intervalo de confiança para HR bem abaixo da margem de não inferioridade de 1,17645 ($p < 0,001$).

Curva de Kaplan Meier para sobrevida global por histologia



PC: pemetrexede mais cisplatina; GC: gencitabina mais cisplatina.

Não houve diferenças clinicamente relevantes observadas para o perfil de segurança de pemetrexede mais cisplatina nos subgrupos de histologia.

Os pacientes tratados com pemetrexede e cisplatina necessitaram de menos transfusões (16,4% *versus* 28,9%, $p < 0,001$), transfusões de glóbulos vermelhos (16,1% *versus* 27,3%, $p < 0,001$) e transfusões de plaquetas (1,8% *versus* 4,5%, $p = 0,002$). Os pacientes também necessitaram de menor administração de eritropoietina/darbopoietina (10,4% *versus* 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF / GM-CSF (3,1% *versus* 6,1%, $p = 0,004$) e preparações de ferro (4,3% *versus* 7,0%, $p = 0,021$).

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, tratamento de manutenção

JMEN

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Fase 3 (JMEN), comparou a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com pemetrexede mais os melhores cuidados de suporte (BSC) ($n = 441$) com o de placebo mais BSC ($n = 222$) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado (estágio IIIB) ou metastático (estágio IV) que não progrediram após 4 ciclos de terapia dupla de primeira linha contendo cisplatina ou carboplatina em combinação com gencitabina, paclitaxel ou docetaxel. A terapia em duplo de primeira linha contendo pemetrexede não foi incluída. Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham um status de desempenho ECOG 0 ou 1. Os pacientes receberam tratamento de manutenção até a progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas a partir do momento da randomização após a conclusão da terapia de primeira linha (indução). Os pacientes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexede e 3,5 ciclos de placebo. Um total de 213 pacientes (48,3%) completaram ≥ 6 ciclos e um total de 103 pacientes (23,4%) completaram ≥ 10 ciclos de tratamento com pemetrexede.

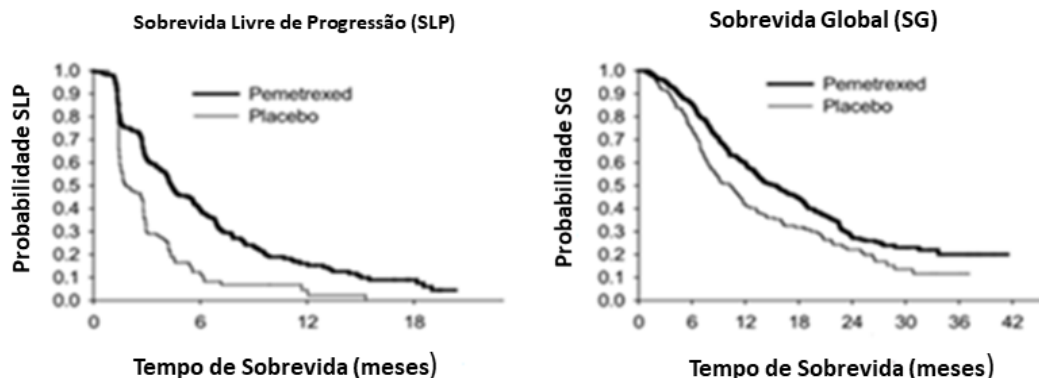
O estudo atingiu seu desfecho primário e mostrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP no braço com pemetrexede em relação ao braço com placebo ($n=581$, população revisada independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respectivamente) (razão de risco = 0,60, IC de 95% = 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente das varreduras dos pacientes confirmou os achados da avaliação do investigador sobre a SLP. A sobrevida global mediana para a população geral ($n = 663$) foi de 13,4 meses para o braço com pemetrexede e 10,6 meses para o braço com placebo [razão de risco = 0,79 (IC 95% = 0,65-0,95, $p = 0,01192$)].

Consistente com outros estudos com pemetrexede, foi observada uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN. Para pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas ($n=430$, população revisada independentemente) SLP mediana foi 4,4 meses para o braço pemetrexede e 1,8 meses para o braço placebo, taxa de risco = 0,47 (IC 95% = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). A sobrevida global (SG) mediana para pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas ($n = 481$) foi de 15,5 meses para o braço com pemetrexede e 10,3 meses para o braço com placebo, razão de risco = 0,70 (IC 95% = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Incluindo a fase de indução, a SG mediana para pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas foi de 18,6 meses para o braço com pemetrexede e 13,6 meses para o braço com placebo, razão de risco = 0,71 (IC 95% = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Os resultados de SLP e SG em pacientes com histologia de células escamosas não sugeriram nenhuma vantagem para o pemetrexede em relação ao placebo.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes para o perfil de segurança de pemetrexede nos subgrupos de histologia.

JMEN: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global com pemetrexede *versus* placebo em pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas



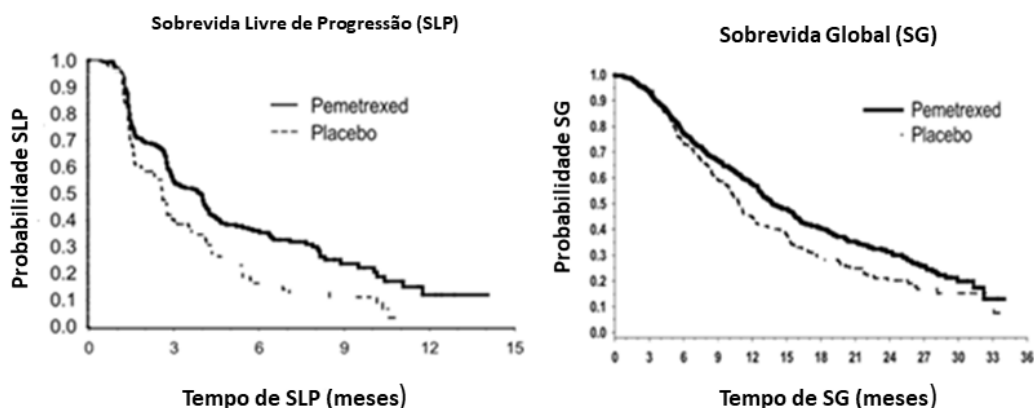
PARAMOUNT

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Fase 3 (PARAMOUNT), comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção de continuação com pemetrexede mais BSC (n=359) com a de placebo mais BSC (n=180) em pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas localmente avançado (Estágio IIIB) ou metastático (Estágio IV), que não progrediu após 4 ciclos de terapia dupla de primeira linha de pemetrexede em combinação com cisplatina. Dos 939 pacientes tratados com indução de pemetrexede mais cisplatina, 539 pacientes foram randomizados para tratamento de manutenção com pemetrexede ou placebo. Dos pacientes randomizados, 44,9% tiveram uma resposta completa/ parcial e 51,9% tiveram uma resposta de doença estável à indução de pemetrexede mais cisplatina. Os pacientes randomizados para tratamento de manutenção deveriam ter um status de desempenho ECOG 0 ou 1. O tempo médio desde o início da terapia de indução com pemetrexede mais cisplatina até o início do tratamento de manutenção foi de 2,96 meses no braço com pemetrexede e no braço com placebo. Os pacientes randomizados receberam tratamento de manutenção até a progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas a partir do momento da randomização após a conclusão da terapia de primeira linha (indução). Os pacientes receberam uma média de 4 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexede e 4 ciclos de placebo. Um total de 169 pacientes (47,1%) completaram ≥ 6 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexede, representando pelo menos 10 ciclos totais de pemetrexede.

O estudo atingiu seu desfecho primário e mostrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS no braço com pemetrexede em relação ao braço com placebo (n=472, população revisada de forma independente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respectivamente) (taxa de risco = 0,64, IC de 95% = 0,51-0,81, p = 0,0002). A revisão independente das varreduras dos pacientes confirmou os achados da avaliação do investigador sobre a SLP. Para pacientes randomizados, conforme medido desde o início do tratamento de indução de primeira linha com pemetrexede mais cisplatina, a SLP mediana avaliada pelo investigador foi de 6,9 meses para o braço com pemetrexede e 5,6 meses para o braço com placebo (razão de risco = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Após indução de pemetrexede mais cisplatina (4 ciclos), o tratamento com pemetrexede foi estatisticamente superior ao placebo para OS (mediana de 13,9 meses *versus* 11,0 meses, razão de risco = 0,78, IC 95% = 0,64-0,96, p = 0,0195). No momento desta análise de sobrevida final, 28,7% dos pacientes estavam vivos ou perderam o acompanhamento no braço com pemetrexede contra 21,7% no braço com placebo. O efeito relativo do tratamento com pemetrexede foi internamente consistente em todos os subgrupos (incluindo estágio da doença, resposta de indução, ECOG PS, tabagismo, gênero, histologia e idade) e semelhante ao observado nas análises de sobrevida global e SLP não ajustadas. As taxas de sobrevida de 1 e 2 anos para pacientes com pemetrexede foram de 58% e 32%, respectivamente, em comparação com 45% e 21% para pacientes com placebo. Desde o início do tratamento de indução de primeira linha com pemetrexede mais cisplatina, a SG média dos pacientes foi de 16,9 meses para o braço com pemetrexede e 14,0 meses para o braço com placebo (razão de risco = 0,78, IC 95% = 0,64-0,96). A porcentagem de pacientes que receberam tratamento pós-estudo foi de 64,3% para pemetrexede e 71,7% para placebo.

PARAMOUNT: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (OS) para manutenção com pemetrexede de continuação versus placebo em pacientes com CPNPC com histologia de células não escamosas (medida a partir da randomização)



Os perfis de segurança de manutenção do pemetrexede dos dois estudos JMEN e PARAMOUNT foram semelhantes.

Pemetrexede em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina no tratamento de CPCNP não escamoso metastático em pacientes não tratados previamente

A eficácia de pembrolizumabe em combinação com pemetrexede e quimioterapia com platina foi investigada no estudo KEYNOTE-189, um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego. O critério de elegibilidade chave era o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático sem tratamento sistêmico prévio para CPCNP metastático e sem alterações genômicas tumorais EGFR e ALK. Pacientes com doença auto-imune que necessitaram de terapia sistêmica dentro de dois anos de tratamento, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas eram ineligíveis. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes de tratamento: 1) pembrolizumabe 200 mg com pemetrexede 500 mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5 mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de pembrolizumabe 200 mg e pemetrexede 500 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas; 2) Placebo com pemetrexede 500 mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5 mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de placebo e pemetrexede 500 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.

O tratamento com pembrolizumabe continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumabe foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST pelo BICR ou além da descontinuação do pemetrexede se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. Para os pacientes que completaram 24 meses de terapia ou resposta completa, o tratamento com pembrolizumabe poderia ser reiniciado na progressão da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do status do tumor era realizada na semana 6 e semana 12 e, na sequência a cada 9 semanas. Pembrolizumabe em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia que tiveram progressão da doença independentemente verificada.

Entre os 616 pacientes no KEYNOTE-189 (410 pacientes no braço da combinação com pembrolizumabe e 206 no braço placebo mais quimioterapia), as características basais eram: idade mediana 64 anos (49% com 65 anos ou mais); 59% homens, 94% brancos e 3% asiáticos; 43% e 56% ECOG performance status de 0 e 1, respectivamente; 31% com PD-L1 PPT <1; e 18% com metástase cerebral tratada ou não tratada na linha de base. Um total de 67 pacientes no braço placebo mais quimioterapia fizeram o cross over para receber pembrolizumabe em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 pacientes adicionais receberam um inibidor de checkpoint como terapia subsequente.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1). As medidas de desfecho secundárias de eficácia foram TRO e duração da resposta, conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento foi 10,5 meses (faixa: 0,2 – 20,4 meses). A tabela 4 resume as medidas chave de eficácia.

Tabela 4: Resposta à pembrolizumabe, pemetrexede e quimioterapia à base de platina em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso - KEYNOTE-189

Desfecho	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Quimioterapia com platina n=410	Placebo + Pemetrexede + Quimioterapia com
SG		

Número (%) de pacientes com evento	127 (31%)	108 (52%)
Razão de risco ^a (95% IC)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor de p ^b	< 0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançado (ND, ND)	11,3 (8,7; 15,1)
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	244 (60%)	166 (81%)
Razão de risco ^a (95% IC)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor de p ^b	< 0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de Resposta Objetiva		
ORR ^c % (95% IC)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
% Resposta Completa	0,5%	0,5%
% Resposta Parcial	47%	18%
Valor de p ^d	< 0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana em meses (faixa)	11.2 (1,1+; 18,0+)	7.8 (2,1+; 16,4+)
% com duração ≥ 6 meses ^e	81%	63%
% com duração ≥ 9 meses ^e	60%	44%

^a Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

^b Baseado no teste log-rank estratificado

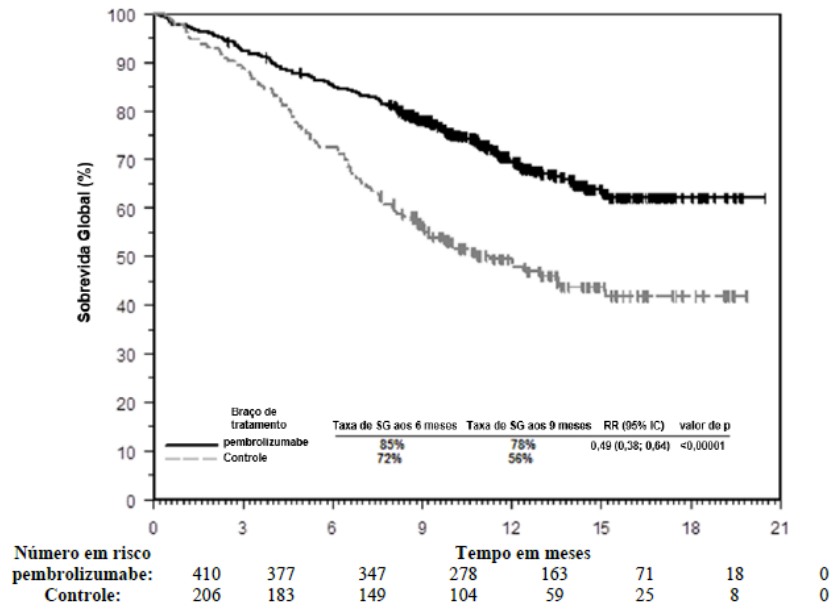
^c Baseado nos pacientes com a melhor resposta geral confirmada completa ou parcial

^d Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por *status* de PD-L1, quimioterapia com platina e *status* de tabagismo

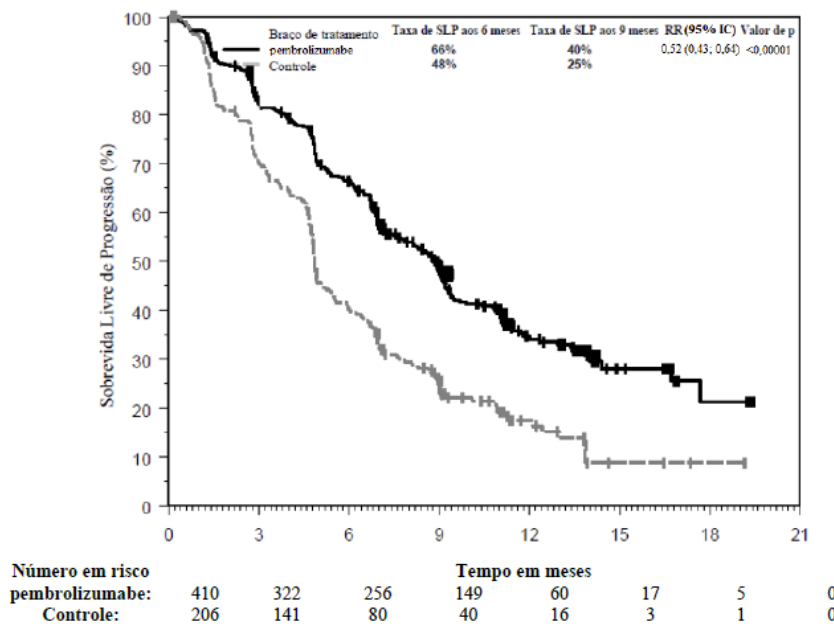
^e Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

ND = Não disponível

Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (ITT)



Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (ITT)



Os desfechos reportados pelos pacientes eram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. Análises exploratórias dos pacientes recebendo a terapia de combinação com pembrolizumabe demonstraram status de saúde global estável pelo EORTC QLQ-C30 na semana 12 e semana 21 versus declínio nos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia. Houve uma tendência no tempo prolongado para deterioração no EORTC QLQ-LC13/QLQ C30 desfecho de tosse, dispnéia ou dores no peito observado em pacientes recebendo terapia combinada com pembrolizumabe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: PEMDIA® é um agente antifolato anticâncer de múltiplos alvos que exerce sua ação interrompendo processos metabólicos dependentes de folato essenciais para a replicação celular.

Propriedades farmacodinâmicas: Estudos *in vitro* demonstraram que o pemetrexede se comporta como um antifolato multi-alvo ao inibir a timidilato sintase (TS), dihidrofolato redutase (DHFR) e glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase (GARFT), que são

enzimas dependentes de folato para a biossíntese *de novo* de purina da timidina nucleotídeos. O pemetrexede é transportado para as células tanto pelo transportador reduzido de folato como pelos sistemas de transporte da proteína de ligação ao folato de membrana. Uma vez na célula, o pemetrexede é rápido e eficientemente convertido em formas de poliglutamato pela enzima folilpoliglutamato sintetase. As formas de poliglutamato são retidas nas células e são inibidores ainda mais potentes de TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre nas células tumorais e, em menor grau, nos tecidos normais. Os metabólitos poliglutamados têm meia-vida intracelular aumentada, resultando em ação prolongada do fármaco nas células malignas.

Propriedades farmacocinéticas: As propriedades farmacocinéticas do pemetrexede após a administração de um agente único foram avaliadas em 426 pacientes com câncer com uma variedade de tumores sólidos em doses variando de 0,2 a 838 mg/m² infundidas durante um período de 10 minutos. O pemetrexede tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 l/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexede se liga aproximadamente 81% às proteínas plasmáticas. A ligação não foi afetada de forma notável por vários graus de insuficiência renal. O pemetrexede sofre metabolismo hepático limitado. O pemetrexede é eliminado principalmente na urina, sendo 70% a 90% da dose administrada recuperada inalterada na urina nas primeiras 24 horas após a administração. Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexede é secretado ativamente pelo OAT3 (transportador de ânions orgânicos). A depuração sistêmica total do pemetrexede é 91,8 ml/min e a meia-vida de eliminação do plasma é de 3,5 horas em pacientes com função renal normal (depuração da creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da depuração entre os doentes é moderada a 19,3%. A exposição sistêmica total (AUC) do pemetrexede e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética do pemetrexede é consistente ao longo de vários ciclos de tratamento. As propriedades farmacocinéticas do pemetrexede não são influenciadas pela cisplatina administrada concomitantemente. A suplementação de ácido fólico oral e vitamina B12 intramuscular não afeta a farmacocinética do pemetrexede.

Farmacocinética em populações especiais

Idade: não foi observado nenhum efeito da idade sobre a farmacocinética de pemetrexede no intervalo de 26 a 80 anos.

Sexo: a farmacocinética de pemetrexede não foi diferente em homens e mulheres.

Raça: a farmacocinética de pemetrexede foi semelhante em caucasianos e em descendentes de africanos. Não existem dados para comparar a farmacocinética com outros grupos étnicos.

Pediátrico: pacientes pediátricos não foram incluídos nos estudos clínicos. Insuficiência hepática: não foi observado nenhum efeito da elevação da transaminase oxaloacética (TGO/AST), da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT) ou da bilirrubina total na farmacocinética de pemetrexede. Entretanto, estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática não foram conduzidos.

Insuficiência renal: o *clearance* plasmático de pemetrexede na presença de cisplatina diminui, conforme a função renal diminui, com o aumento da exposição sistêmica. Pacientes com *clearance* de creatinina de 45, 50 e 80 mL/min tiveram aumentos de 65%, 54% e 13%, respectivamente, na exposição sistêmica total (AUC) de pemetrexede, comparado a pacientes com *clearance* de creatinina de 100 mL/min.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PEMDIA[®] é contraindicado para pacientes que tenham história de reação de hipersensibilidade grave ao pemetrexede ou a qualquer outro ingrediente usado na formulação, mulheres que estejam amamentando e pacientes que receberam recentemente ou irão receber vacina contra a febre amarela.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O pemetrexede pode suprimir a função da medula óssea, podendo ocorrer neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia); a mielossupressão é normalmente a toxicidade dose-limitante. No estudo de registro de Fase 3 em mesotelioma, foram relatadas menor toxicidade geral e reduções das toxicidades não hematológicas e hematológicas Graus 3 e 4, como neutropenia, neutropenia febril e neutropenia Graus 3 e 4 com infecção, quando o pré-tratamento com ácido fólico e vitamina B12 foi administrado. Portanto, os pacientes devem receber ácido fólico e vitamina B12 concomitantemente ao tratamento com PEMDIA[®] como medida para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento (vide POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico. Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

O pemetrexede é eliminado primariamente sem alteração através da excreção renal. Há experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 45 mL/min. Portanto, pacientes cujo *clearance* de creatinina seja < 45 mL/min não devem receber PEMDIA[®].

O efeito da presença de líquido no terceiro espaço (como derrame pleural e ascite) com o uso de pemetrexede é desconhecido. Um estudo Fase 2 de pemetrexede em 31 pacientes com tumor sólido e presença estável de líquido no terceiro espaço não demonstrou diferença no *clearance* ou nas concentrações plasmáticas normalizadas pela dose, comparado aos pacientes sem acúmulo de líquido

no terceiro espaço. Portanto, a drenagem do líquido acumulado no terceiro espaço antes do tratamento com PEMDIA® deve ser considerada, mas não deve ser imprescindível.

Casos de pneumonite por radiação foram relatados em pacientes tratados com radiação antes, durante ou após a terapia com PEMDIA. Deve-se prestar atenção especial a esses pacientes e ter cuidado com o uso de outros agentes radiosensibilizantes.

Foi relatada hipersensibilidade à pele irradiada (*radiation recall* – reação inflamatória aguda após tratamento radioativo) por radiação em pacientes que receberam radioterapia semanas ou anos antes.

Eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares, foram notificados com pouca frequência durante os estudos clínicos com pemetrexede, geralmente quando administrado em combinação com outro agente citotóxico. A maioria dos doentes nos quais estes acontecimentos foram observados tinham fatores de risco cardiovascular pré-existentes.

Exames laboratoriais: hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas e bioquímicos periódicos devem ser realizados em todos os pacientes recebendo PEMDIA®. Os pacientes devem ser monitorados no nadir e na recuperação; nos estudos clínicos, os exames foram feitos antes de cada dose e nos dias 8 e 15 de cada ciclo. Os pacientes não devem iniciar um novo ciclo de tratamento a menos que a CAN (Contagem Absoluta de Neutrófilos) seja ≥ 1.500 células/mm³, a contagem de plaquetas seja ≥ 100.000 células/mm³ e o *clearance* de creatinina seja ≥ 45 mL/min.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: não foram conduzidos estudos para avaliar o potencial carcinogênico de pemetrexede. O pemetrexede mostrou ser clastogênico no ensaio *in vivo* com micronúcleo em camundongo, mas não foi mutagênico em múltiplos testes *in vitro* (ensaio de aberração cromossômica nas células de ovário de hamster chinês, ensaio de Ames). A administração de pemetrexede a camundongos prenhes resultou na diminuição do peso fetal, ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e palato em fenda. A administração de pemetrexede intravenoso na dose $\geq 0,1$ mg/Kg/dia a camundongos machos (cerca de 1/1.666 da dose em mg/m² recomendada para humanos) resultou na diminuição da fertilidade, hipoespermia e atrofia testicular.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para avaliar o efeito do pemetrexede na capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, foi reportado que pemetrexede pode causar fadiga. Portanto, pacientes que estiverem sob tratamento com PEMDIA® devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis.

Pacientes pediátricos: PEMDIA® não é recomendado para uso em crianças, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas para esse grupo de pacientes.

Uso durante a gravidez e amamentação: gravidez categoria D – o uso de PEMDIA® deve ser evitado em mulheres grávidas devido ao risco potencial ao feto. Estudos experimentais em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, tais como defeitos congênitos e outros efeitos sobre o desenvolvimento fetal, período de gestação ou desenvolvimento peri e pós-natal. Não é conhecido se pemetrexede ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido a algumas drogas serem excretadas no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de pemetrexede em lactentes, é recomendado que a amamentação seja descontinuada se a mãe estiver sendo tratada com PEMDIA®.

Contraceção em homens e mulheres: PEMDIA® pode ter efeitos geneticamente prejudiciais. Homens sexualmente maduros são aconselhados a não ter filhos durante o tratamento e até 6 meses depois. São recomendadas medidas contraceptivas ou abstinência. Devido à possibilidade de o tratamento com PEMDIA causar infertilidade irreversível, os homens são aconselhados a procurar aconselhamento sobre o armazenamento de espermatozoides antes de iniciar o tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O pemetrexede é eliminado primariamente pelos rins na forma inalterada, como resultado da filtração glomerular e secreção tubular. A administração concomitante com inibidores OAT3 (transportador de ânion orgânico 3), como por exemplo, probenecida, penicilina, inibidores da bomba de prótons (IBPs) resultam em retardo do *clearance* de pemetrexede. Estudos *in vitro* indicam que pemetrexede é ativamente secretado pela OAT3. A administração concomitante de drogas e/ou substâncias nefrotóxicas secretadas pelos túbulos poderia resultar no retardo do *clearance* de pemetrexede. Os resultados de estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos sugerem que pemetrexede não causaria interações clinicamente significativas com drogas metabolizadas pelas isoenzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2. A farmacocinética de pemetrexede não é influenciada pela suplementação de ácido fólico oral ou vitamina B12 intramuscular ou pela administração concomitante de cisplatina. O *clearance* total de platina não é afetado pela administração de pemetrexede. Embora anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em doses moderadas possam ser administrados concomitantemente com pemetrexede em pacientes com função renal normal (*clearance* de creatinina ≥ 80 mL/min), deve-se ter cuidado quando se administrar AINES concomitantemente com pemetrexede em pacientes com

insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 45 a 79 mL/min). Recomenda-se que pacientes com insuficiência renal leve a moderada evitem tomar AINES com meia-vida de eliminação curta por um período de 2 dias anteriores, no dia e 2 dias seguintes à administração de pemetrexede. Na ausência de dados sobre a potencial interação entre pemetrexede e AINES com meia-vida longa, em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, pacientes com este tipo de insuficiência e que estiverem sob tratamento com AINES, devem interromper a dose por pelo menos 5 dias anteriores ao tratamento, no dia, e 2 dias após a administração de PEMDIA®. Se a administração concomitante de AINES for necessária, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. O ácido acetilsalicílico administrada em doses baixas a moderadas (325 mg a cada 6 horas) não afeta a farmacocinética de pemetrexede. O efeito de doses maiores de ácido acetilsalicílico sobre a farmacocinética de pemetrexede é desconhecido. Não há dados/estudos disponíveis sobre a interação entre pemetrexede e álcool, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais. Uma vez que PEMDIA® é de administração intravenosa, a interação com alimento é improvável.

Devido ao aumento do risco trombótico em pacientes com câncer, o uso de tratamento anticoagulante é frequente. A alta variabilidade intra-individual do estado de coagulação durante as doenças e a possibilidade de interação entre anticoagulantes orais e quimioterapia anticâncer requerem aumento da frequência de monitoramento do INR (*International Normalized Ratio*), caso se decida tratar o paciente com anticoagulantes orais.

Uso concomitante contra-indicado: Vacina contra a febre amarela: risco de doença vacinal generalizada fatal.

Uso concomitante não recomendado: Vacinas vivas atenuadas (exceto febre amarela, para a qual o uso concomitante é contra-indicado): risco de doença sistêmica, possivelmente fatal. O risco aumenta em indivíduos que já estão imunossuprimidos por sua doença subjacente. Use uma vacina inativada onde ela existir (poliomielite).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PEMDIA® deve ser armazenado em geladeira entre 2 e 8°C e protegido da luz.

Após diluição: A solução diluída em cloreto de sódio a 0,9% é estável por 7 dias na geladeira entre 2 e 8°C e 3 dias em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e condições normais de luz.

O prazo de validade do PEMDIA® nessas condições de armazenagem é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

PEMDIA® é apresentado em frasco-ampola de vidro transparente, de 4 ou 20 mL, contendo pemetrexede 100 mg e 500 mg, respectivamente.

PEMDIA® é uma concentração de solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada ou amarelo-esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PEMDIA® só deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado no uso de quimioterapia anticâncer.

Posologia

Pemetrexede em combinação com cisplatina

A dose recomendada de pemetrexede é de 500 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é 75 mg/m² infundida durante duas horas, aproximadamente 30 minutos após a conclusão da infusão de pemetrexede no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os pacientes devem receber tratamento antiemético adequado e hidratação apropriada antes e/ou após o recebimento da cisplatina.

Pemetrexede em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina

A dose recomendada de pemetrexede, quando administrada com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para o tratamento inicial de CPCNP não escamoso, metastático em pacientes com *clearance* de creatinina (calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min ou mais, é de 500 mg/m² administrada por infusão intravenosa em 10 minutos, depois de pembrolizumabe e antes da carboplatina ou cisplatina, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos. Após completar a terapia à base de platina, o tratamento com pemetrexede, com ou sem pembrolizumabe, deve ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Veja também as bulas de pembrolizumabe e da carboplatina ou cisplatina.

Pemetrexede como agente único

Em pacientes tratados para câncer de pulmão de células não pequenas após quimioterapia anterior, a dose recomendada de pemetrexede é 500 mg/m² administrada como uma infusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Regime de pré-medicação

Para reduzir a incidência e gravidade das reações cutâneas, um corticosteróide deve ser administrado no dia anterior, no dia da administração e no dia seguinte à administração do pemetrexede. O corticosteróide deve ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrado por via oral duas vezes ao dia.

Para reduzir a toxicidade, os doentes tratados com pemetrexede também devem receber suplementos de vitaminas. Os pacientes devem tomar ácido fólico oral ou um multivitamínico contendo ácido fólico (350 a 1000 microgramas) diariamente. Devem ser tomadas pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de pemetrexede, e a dosagem deve continuar durante todo o curso da terapia e por 21 dias após a última dose de pemetrexede. Os pacientes também devem receber uma injeção intramuscular de vitamina B12 (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexede e, posteriormente, uma vez a cada três ciclos. As injeções subsequentes de vitamina B12 podem ser administradas no mesmo dia que o pemetrexede.

Monitoramento

Os pacientes que recebem pemetrexede devem ser monitorados antes de cada dose com um hemograma completo, incluindo uma contagem diferencial de leucócitos (WCC) e contagem de plaquetas. Antes de cada administração de quimioterapia, devem ser coletados testes de química sanguínea para avaliar a função renal e hepática. Antes do início de qualquer ciclo de quimioterapia, os pacientes devem ter o seguinte: a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) deve ser ≥ 1.500 células / mm^3 e as plaquetas devem ser ≥ 100.000 células / mm^3 . A depuração da creatinina deve ser ≥ 45 ml / min. A bilirrubina total deve ser $\leq 1,5$ vezes o limite superior do normal. A fosfatase alcalina (AP), aspartato aminotransferase (AST ou SGOT) e alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) devem ser ≤ 3 vezes o limite superior do normal. Fosfatase alcalina, AST e ALT ≤ 5 vezes o limite superior do normal é aceitável se o fígado tiver envolvimento tumoral.

Ajustes de dose

Os ajustes de dose no início de um ciclo subsequente devem ser baseados nas contagens hematológicas do nadir ou na toxicidade não hematológica máxima do ciclo anterior de terapia. O tratamento pode ser adiado para permitir tempo suficiente para a recuperação. Após a recuperação, os pacientes devem ser tratados novamente de acordo com as diretrizes das Tabelas 5, 6 e 7, que se aplicam ao pemetrexede usado como agente único ou em combinação com cisplatina.

Tabela 5 - Tabela de modificação de dose para pemetrexede (como agente único ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Nadir ANC < 500 / mm^3 e nadir plaquetas ≥ 50.000 / mm^3	75% da dose anterior (pemetrexede e cisplatina)
Nadir plaquetas < 50.000 / mm^3 independentemente do nadir ANC	75% da dose anterior (pemetrexede e cisplatina)
Nadir plaquetas < 50.000 / mm^3 com sangramento, independentemente do nadir ANC	50% da dose anterior (pemetrexede e cisplatina)

^a Estes critérios atendem à definição dos Critérios Comuns de Toxicidade do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998) de sangramento \geq CTC Grau 2.

Se os pacientes desenvolverem toxicidades não hematológicas \geq Grau 3 (excluindo neurotoxicidade), o pemetrexede deve ser suspenso até resolução menor ou igual ao valor pré-terapia do paciente. O tratamento deve ser retomado de acordo com as diretrizes da Tabela 6.

Tabela 6 - Tabela de modificação de dose para pemetrexede (como agente único ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não hematológicas ^{a,b}		
	Dose de pemetrexede (mg/m²)	Dose de cisplatin (mg/m²)
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4, exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia que requeira hospitalização (independentemente do grau) ou diarreia de grau 3 ou 4	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Grau 3 ou 4 de mucosite	50% da dose anterior	100% da dose anterior

^a Critério de Toxicidade Comum do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Excluindo neurotoxicidade

Em caso de neurotoxicidade, o ajuste de dose recomendado para pemetrexede e cisplatina está documentado na Tabela 7. Os pacientes devem descontinuar a terapia se for observada neurotoxicidade de Grau 3 ou 4.

Tabela 7 - Tabela de modificação de dose para pemetrexede (como agente único ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade		
CTC^a Grau	Dose de pemetrexede (mg/m²)	Dose de cisplatin (mg/m²)

0 – 1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

^a Critério de Toxicidade Comum do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

O tratamento com pemetrexede deve ser descontinuado se o paciente apresentar qualquer toxicidade hematológica ou não hematológica de Grau 3 ou 4 após 2 reduções de dose ou imediatamente se for observada neurotoxicidade de Grau 3 ou 4.

Pacientes idosos:

em estudos clínicos, não houve indicação de que pacientes com 65 anos de idade ou mais apresentem risco aumentado de eventos adversos em comparação com pacientes com menos de 65 anos. Nenhuma redução de dose além das recomendadas para todos os pacientes é necessária.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de pemetrexede na população pediátrica no mesotelioma pleural maligno e no cancro do pulmão de células não pequenas.

Pacientes com insuficiência renal: (fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou taxa de filtração glomerular medida pelo método de depuração sérica ^{99m}Tc-DPTA)

O pemetrexede é eliminado principalmente inalterado por excreção renal. Em estudos clínicos, os pacientes com depuração da creatinina ≥ 45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose além dos recomendados para todos os pacientes. Não existem dados suficientes sobre o uso de pemetrexede em pacientes com depuração da creatinina abaixo de 45 ml/min; portanto, o uso de pemetrexede não é recomendado.

Pacientes com insuficiência hepática

Não foram identificadas relações entre AST (SGOT), ALT (SGPT) ou bilirrubina total e farmacocinética do pemetrexede. No entanto, os pacientes com insuficiência hepática, como bilirrubina $> 1,5$ vezes o limite superior do normal e/ou aminotransferase $> 3,0$ vezes o limite superior do normal (ausência de metástases hepáticas) ou $> 5,0$ vezes o limite superior do normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

Preparo para a administração da infusão intravenosa

PEMDIA[®] deve ser administrado mediante a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de agentes antineoplásicos.

1. Use técnica asséptica durante a diluição de PEMDIA[®] para administração por infusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de PEMDIA[®] necessários.
3. O PEMDIA[®] só deve ser diluído com cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante). O volume apropriado de pemetrexede concentrado deve ser diluído para 100 mL com cloreto de sódio injetável a 0,9% e administrado como uma perfusão intravenosa durante 10 minutos.
4. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Se houver partículas em suspensão, não administre.
5. As soluções de PEMDIA[®] destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
6. Armazenar a solução diluída sob condições refrigeradas (2° a 8 °C) por não mais de 7 dias a partir do momento da diluição e em temperatura ambiente por não mais de 3 dias a partir do momento da diluição.

Precauções de preparação e administração: Tal como acontece com outros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado no manuseamento e preparação das soluções para perfusão de PEMDIA[®]. Recomenda-se o uso de luvas. Se uma solução de PEMDIA[®] entrar em contato com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se as soluções de PEMDIA[®] entrarem em contato com as membranas mucosas, lave abundantemente com água. PEMDIA[®] não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento de pemetrexede. Houve poucos casos relatados de extravasamento de pemetrexede, que não foram avaliados como graves pelo investigador. O extravasamento deve ser controlado pela prática padrão local como com outros não vesicantes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência relacionados com o pemetrexede, seja em monoterapia ou em combinação, são a supressão da medula óssea que se manifesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia; e toxicidades gastrointestinais, manifestadas como anorexia, náusea, vômito, diarreia, constipação, faringite, mucosite e estomatite. Outras reações adversas incluem

toxicidades renais, aumento das aminotransferases, alopecia, fadiga, desidratação, erupção cutânea, infecção / sepse e neuropatia. Eventos raramente vistos incluem síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Pemetrexede em combinação com cisplatina no tratamento de Mesotelioma Pleural Maligno A tabela abaixo (Tabela 9) fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis que foram relatados em > 5% dos 168 pacientes com mesotelioma randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede e 163 pacientes com mesotelioma randomicamente designados para receber cisplatina como agente isolado. Em ambos os braços de tratamento, estes pacientes virgens de quimioterapia receberam cisplatina como agente isolado. Em ambos os braços de tratamento, estes pacientes virgens de quimioterapia receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B12 durante todo o tratamento.

As frequências de reações adversas são classificadas de acordo com o seguinte: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muito raro ($< 1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9 - Frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis - Pemetrexede em combinação com cisplatina no tratamento de Mesotelioma Pleural Maligno						
CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMETREXEDE/CISPLATINA (N=168)		CISPLATINA (N=163)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas	Muito comum	Diminuição de Neutrófilos/Granulócitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Diminuição de Leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição de Hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
Sanguíneo e Linfático		Diminuição de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Alterações Oculares	Comum	Conjuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Vômito	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatite/Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarreia	16,7	3,6	8,0	0,0
	Constipação	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Comum	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	47,6	10,1	42,3	9,2
Alterações de Nutrição e Metabolismo	Comum	Desidratação	6,5	4,2	0,6	0,6
Alterações do Sistema Nervoso	Muito comum	Neuropatia Sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Comum	Disgeusia	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Alterações Renais	Muito comum	Elevação da Creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2

		Diminuição do Clearance de Creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Alterações da Pele e Tecidos	Muito comum	Erupção Cutânea Alopecia	16,1	0,6	4,9	0,0

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) versão 2.0, do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade, exceto o termo diminuição do clearance de creatinina.

** Derivado do termo “renal/geniturinário – outro” do CTC.

*** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), disgeusia e alopecia devem ser somente relatadas como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação causal com pemetrexede e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede e cisplatina inclui: aumento da AST (TGO), ALT (TGP) e Gama GT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, dor no peito, pirexia e urticária.

A toxicidade clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede e cisplatina inclui arritmia e neuropatiamotora.

Pemetrexede em combinação com cisplatina no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático

A tabela abaixo (Tabela 10) fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados à droga em estudo relatados em $> 5\%$ dos 839 pacientes com CPCNP randomizados para o estudo e que receberam cisplatina e pemetrexede, e 830 pacientes com CPCNP randomizados para o estudo e que receberam cisplatina e gencitabina. Todos os pacientes receberam a terapia do estudo como tratamento inicial de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático e pacientes de ambos os grupos de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

Tabela 10 - Frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis - Pemetrexede em combinação com cisplatina no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático						
CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMETREXEDE/CISPLATINA (N=839)		GENCITABINA/CISPLATINA (N=830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade e graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Diminuição de Hemoglobina	33,0	5,6	45,7	9,9
		Diminuição de Neutrófilos/Granulócitos	29,0	15,1	38,4	26,7
		Diminuição de Leucócitos	17,8	4,8	20,6	7,6
		Diminuição de Plaquetas	10,1	4,1	26,6	12,7
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	56,1	7,2	53,4	3,9
		Vômito	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4	24,2	0,7
		Constipação	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatite/Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarreia sem Colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6

	Comum	Dispepsia/Azia	5,2	0,1	5,9	0,0
Alterações Gerais e Condições do Local de Administração	Muito comum	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia Sensitiva	8,5	0,0	12,4	0,6
		Disgeusia	8,1	0,0**	8,9	0,0**
Alterações do Trato Urinário e Renal	Muito comum	Creatinina	10,1	0,8	6,9	0,5
Alterações da Pele e Tecidos Subcutâneos	Muito comum	Alopecia	11,9	0**	21,4	0,5**
	Comum	Erupção Cutânea/Descamação	6,6	0,1	8	0,5

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade (versão 2.0).

** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), disgeusia e alopecia devem ser somente relatados como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação com pemetrexede e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante que foi relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes que foram randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede inclui: aumento da AST (TGO), aumento da ALT (TGP), infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição do *clearance* de creatinina.

A toxicidade clinicamente relevante que foi relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes que foram randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede inclui: aumento de Gama GT, dor no peito, arritmia e neuropatia motora.

Pemetrexede no tratamento de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina

A tabela a seguir (Tabela 11) fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados à droga em estudo relatados em $> 5\%$ dos 441 pacientes randomizados para receber apenas pemetrexede e 222 pacientes randomizados para receber placebo. Todos os pacientes foram diagnosticados com CPCNP estadio IIIb ou IV e receberam quimioterapia prévia à base de platina. Os pacientes de ambos os braços do estudo de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B12 durante todo o tratamento.

Tabela 11 - Frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis - Pemetrexede no tratamento de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina						
CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMETREXEDE (N=441)		PLACEBO (N=222)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade	Toxicidade e graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Diminuição de Hemoglobina	15,2	2,7	5,4	0,5
	Comum	Diminuição de Leucócitos	6,1	1,6	1,4	0,5
		Diminuição de Neutrófilos	5,9	2,9	0,0	0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	18,8	0,9	5,4	0,5
		Anorexia	18,6	1,8	5,0	0,0
	Comum	Vômito	8,6	0,2	1,4	0,0
		Mucosite/Estomatite	7,0	0,7	1,8	0,0

		Diarreia	5,2	0,5	2,7	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	24,5	5,0	10,4	0,5
	Comum	ALT (TGP)	9,5	0,2	3,6	0,0
Alterações Hepatobiliares		AST (TGO)	8,2	0,0	3,6	0,0
Infecções e Infestações	Comum	Infecção	5,2	1,6	1,8	0,0
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia Sensorial	8,8	0,7	4,1	0,0
Alterações da Pele e do Tecido Subcutâneo	Muito comum	Erupção Cutânea/Descamação	10,0	0,0	3,2	0,0

* Referente aos critérios CTCAE versão 3.0 do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação com pemetrexede).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante de qualquer Grau relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede inclui: diminuição das plaquetas, diminuição do *clearance* de creatinina, constipação, edema, alopecia, aumento da creatinina, prurido/coceira, febre (na ausência de neutropenia), lesão da superfície ocular (incluindo conjuntivite), aumento da lacrimação e diminuição da taxa do filtradoglomerular.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede inclui: neutropenia febril, reação alérgica/hipersensibilidade, neuropatia motora, eritema multiforme, insuficiência renal e arritmia supraventricular.

Pemetrexede como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático

A tabela seguinte (Tabela 12) fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis relatados em $> 5\%$ dos 265 pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede como agente isolado, com suplementação de ácido fólico e vitamina B12 e dos 276 pacientes randomicamente designados para receber docetaxel como agente isolado. Todos os pacientes que foram diagnosticados com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático haviam recebido um esquema prévio de tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMETREXEDE		DOCE TA	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Diminuição de Hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
		Diminuição de Leucócitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Diminuição de Neutrófilos/Granulócitos	10,9	5,3	45,3	40,2
	Comum	Diminuição de Plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vômito	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatite/Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarreia	12,8	0,4	24,3	2,5
	Comum	Constipação	5,7	0,0	4,0	0,0
Alterações	Muito comum	Fadiga	34,0	5,3	35,9	5,4

Gerais	Comum	Febre	8,3	0,0	7,6	0,0
Alterações Hepatobiliares	Comum	ALT (TGP)	7,9	1,9	1,4	0,0
		AST (TGO)	6,8	1,1	0,7	0,0
Alterações da Pele e Tecidos Subcutâneos	Muito comum	Erupção Cutânea/Descamação	14,0	0,0	6,2	0,0
	Comum	Prurido	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para valores laboratoriais para cada Grau de toxicidade (versão 2.0).

** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), alopecia deve ser somente relatada como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação causal com pemetrexede).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede inclui: neuropatia sensorial, neuropatia motora, dor abdominal, creatinina aumentada, neutropenia febril, infecção sem neutropenia, reação alérgica/hipersensibilidade e eritema multiforme.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede inclui arritmias supraventriculares. As toxicidades laboratoriais Graus 3 e 4 clinicamente relevantes foram semelhantes entre os resultados integrados de três estudos de fase 2 com pemetrexede como agente isolado (N=164) e o estudo de fase 3 com pemetrexede como agente isolado, com exceção da neutropenia (12,8% *versus* 5,3%, respectivamente) e elevação da alanina aminotransferase (15,2% *versus* 1,9%, respectivamente). Provavelmente, essas diferenças ocorreram por diferenças na população de pacientes, uma vez que os estudos de fase 2 incluíram pacientes que receberam múltiplos tratamentos para o câncer de mama e também pacientes com câncer de mama virgem de quimioterapia, as quais tinham metástase hepática e/ou testes de função hepática basal anormais.

Pemetrexede como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático (incluindo a terapia contínua com pemetrexede)

A tabela seguinte (Tabela 13) fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis, considerando a possibilidade de estarem relacionados com a medicação em estudo foram relatados em $> 5\%$ dos 800 pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede na manutenção como agente isolado e 402 pacientes randomicamente designados para receber placebo. Todos os pacientes que foram diagnosticados com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas em estágio IIIB ou IV, receberam terapia de manutenção imediatamente após 4 ciclos de tratamento à base de platina. Os pacientes de ambos os braços do estudo de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B12 durante todo o tratamento.

Tabela 13 - Frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis - Pemetrexede como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático (incluindo a terapia contínua com pemetrexede)						
CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMETREXEDE (N=800)		PLACEBO (N=402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade	Toxicidade e graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sangüíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	14,6	3,5	4,7	0,5
	Comum	Leucócitos Neutrófilos	4,9 6,9	1,6 3,3	0,7 0,2	0,2 0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea Anorexia	15,1 11,9	0,6 1,1	4,0 3,2	0,2 0,0
	Comum	Vômito Mucosite / Estomatite	7,4 6,0	0,1 0,5	1,5 1,7	0,0 0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	20,8	4,6	10,4	0,5

	Comum	Dor	6,6	0,6	4,2	0,0
Alterações Hepatobiliar	Comum	ALT	6,3	0,1	2,2	0,0
		(TGP)	5,4	0,0	1,7	0,0
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia sensorial	6,1	0,5	4,5	0,2
Alterações da Pele e Tecidos Subcutâneos	Muito comum	Erupção Cutânea/Descamação	7,6	0,1	3,2	0,0

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para valores laboratoriais para cada Grau de toxicidade (versão 3.0).

** Integrada as tabelas de reações adversas combinando os resultados dos estudos de manutenção com pemetrexede (N=663) e os estudos de continuação e manutenção com pemetrexede (N=539).

*** Nenhum dos efeitos indesejáveis acima foi grau 5.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação para pemetrexede. A única exceção foram os leucócitos, que foi mantido um perfil hematológico mais completo).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede inclui: edema, diarreia, infecção, diminuição das plaquetas, constipação, febre (na ausência de neutropenia), creatinina aumentada, aumento da lacrimação, alopecia, prurido/coceira, diminuição do *clearance* de creatinina, redução da taxa de filtração glomerular, tontura, doença da superfície ocular (incluindo conjuntivite), neutropenia febril e neuropatia motora.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede inclui: falência renal, reação alérgica/hipersensibilidade, eritema multiforme, embolismo pulmonar e arritmias supraventriculares.

Pemetrexede em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina no tratamento de CPCNP não escamoso metastático em pacientes não tratados previamente

A segurança de pembrolizumabe em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina foi avaliada em 488 pacientes com CPCNP não-escamoso recebendo 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas em dois estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (47%), anemia (37%), fadiga (38%), neutropenia (22%), perda de apetite (21%), diarreia (20%) e vômitos (19%). As incidências de reações adversas de grau 3-5 foram 47% para a terapia com pembrolizumabe em combinação e 37% para quimioterapia em monoterapia. A maioria dos eventos adversos reportados para a terapia em combinação foram de gravidade grau 1 ou 2.

Dados adicionais de estudos clínicos

Em estudos clínicos, ocorreu sepse em aproximadamente 1% dos pacientes e em alguns casos foi fatal.

Nos estudos clínicos com pemetrexede foram relatados casos incomuns de esofagite.

Dados pós-comercialização

- Foram notificados casos pouco frequentes de insuficiência renal aguda com pemetrexede isoladamente ou em associação com outros agentes quimioterápicos. Diabetes insípido nefrogênico e necrose tubular renal foram relatados no período pós-comercialização com uma frequência desconhecida.

- Casos incomuns de pneumonite por radiação foram relatados em pacientes tratados com radiação antes, durante ou após a terapia com pemetrexede;

- Casos raros de hipersensibilidade à pele irradiada (*radiation recall* – reação inflamatória aguda após tratamento radioativo) foram relatados em pacientes que receberam radioterapia anteriormente;

- Foram relatados casos incomuns de isquemia periférica, levando às vezes à necrose de extremidades;

- Foram notificados casos raros de condições bolhosas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica que em alguns casos foram fatais;

- Raramente, foi relatada anemia hemolítica imunomediada em pacientes tratados com pemetrexede;

- Casos raros de choque anafilático foram relatados;

- A hiperpigmentação foi comumente relatada;

- Edema eritematoso principalmente dos membros inferiores foi relatado com uma frequência desconhecida. Distúrbios infecciosos e não infecciosos da derme, da hipoderme e / ou do tecido subcutâneo foram relatados com uma frequência desconhecida (por exemplo, dermo-hipodermite bacteriana aguda, pseudocelelute, dermatite).



Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a toxicidade relacionada à superdose de PEMDIA® inclui neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite e erupção cutânea. As complicações possíveis envolvem supressão da medula óssea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia e anemia. Além disso, pode ocorrer infecção com ou sem febre, diarreia e mucosite.

Tratamento: caso ocorra a administração de superdose de PEMDIA®, medidas gerais de suporte devem ser instituídas, a critério médico. O tratamento deve levar em consideração o uso de leucovorin (esquemas de doses intravenosas: uma dose de 100 mg/m² seguida por doses de 50 mg/m² a cada 6 horas por 8 dias) ou timidina. A possibilidade de PEMDIA® ser dialisado é desconhecida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.5573.0068

Produzido por:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L
Bucareste - Romênia

Registrado e importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/12/2025).

BU_04





Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/07/2024	1003379/2 4-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP / VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/11/2024	1637459/2 4-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
23/12/2025	-	Notificação da alteração de rotulagem - Adequação					VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		à RDC nº 768/2022					DIZERES LEGAIS VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS		